



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 40/2017 z dnia 20 lutego 2017 roku

w sprawie objęcia refundacją Kineret (anakinra) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją Kineret (anakinra), roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/0,67 ml, 28 amp.-strz., kod EAN: 7350031440300, stosowanego w ramach programu lekowego B.86 „Leczenie wrodzonych zespołów autozapalnych”, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj.:

1. inne wrodzone zespoły autozapalne:

- TRAPS,*
- FMF, po nieskuteczności leczenia maksymalną tolerowaną dawką kolchicyny,*

2. poligenowe zespoły autozapalne mediowane przez IL1:

- Zespół Schnitzlera,*

Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją Kineret (anakinra), roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/0,67 ml, 28 amp.-strz., kod EAN: 7350031440300, stosowanego w ramach programu lekowego B.86 „Leczenie wrodzonych zespołów autozapalnych”, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj.: amyloidoza wtórna, zależna od zmian autozapalnych.

Uzasadnienie

Zespoły TRAPS i FMF należą do zróżnicowanej grupy układowych chorób autozapalnych, charakteryzujących się nawrotowymi lub przewlekłymi epizodami gorączki o nieznannej etiologii pojawiającymi się przynajmniej 3 lub więcej razy w okresie 6 miesięcy i trwającymi co najmniej tydzień. Poza epizodami gorączki, wspólnymi objawami zespołów są między innymi bóle brzucha, biegunki, zmiany skórne oraz zmiany zapalne stawów. Choroby te wiążą się także z występowaniem odległych następstw, takich jak wtórna amyloidoza, głuchota i niewydolność nerek. Zespół Schnitzlera należy do grupy



pokrzywkowych zapaleń naczyń, manifestuje się zmianami skórными, gorączką, bólami mięśni, stawów i kości, powiększeniem węzłów chłonnych, jak również gammadatią (IgM). W przebiegu choroby może dochodzić do rozwoju powikłań limfoproliferacyjnych, w tym makroglobulinemii Waldenstroma, jak również wtórnej amyloidozy. Amyloidoza wtórna jest konsekwencją przewlekłych chorób zapalnych, takich jak TRAPS, FMF, RZS i ZZSK, prowadzącą do niewydolności nerek, zespołów złego wchłaniania i kardiomiopatii.

Dostępne dane kliniczne niskiej jakości oparte na analizach retrospektywnych oraz na opisach przypadków wskazują, że anakinra w leczeniu zespołu TRAPS wykazuje się dobrą skutecznością kliniczną, włączając całkowitą odpowiedź na leczenie oraz poprawę w zakresie parametrów biochemicznych. Uzyskane wyniki były istotnie statystycznie lepsze niż w przypadku stosowania leków z grupy anty-TNF (Ozen 2016). W odniesieniu do FMF, dostępne dane kliniczne pochodzące z analiz retrospektywnych (Ozen 2016; Kucaksahin 2016), przeglądu systematycznego (van der Hilst 2016) oraz pojedynczego badania randomizowanego (Ben-Zvi 2016) wskazują, że anakinra u pacjentów z nieskutecznością lub nietolerancją kolchicyny zmniejsza częstość epizodów gorączki i stanów zapalnych, zmniejsza ryzyko amyloidozy wtórnej a także poprawia jakość życia. Dowody na skuteczność i bezpieczeństwo anakinry w leczeniu zespołu Schnitzlera pochodzą z analiz retrospektywnych (Néel 2014, Jain 2013). Wykazano, że stosowanie anakinry wiąże się z zadowalającą odpowiedzią kliniczną u wszystkich leczonych pacjentów (w większości uzyskano remisję całkowitą).

Nie odnaleziono żadnych badań wysokiej jakości (metaanalizy, przeglądy systematyczne), badań RCT ani badań obserwacyjnych ściśle dotyczących stosowania anakinry w leczeniu amyloidozy wtórnej zależnej od zmian autozapalnych. Dostępne dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa anakinry w amyloidozie wtórnej pochodzą w większości z opisów przypadków leczenia różnych chorób autozapalnych, takich jak CAPS, FCAS, HIDS, FMF, FMF i zespół Behçeta, FMF i HS, MWS, SJIA, ZS. Wyniki tych opisów sugerują, że anakinra ma pozytywny wpływ na stabilizację objawów amyloidozy, jednakże wydaje się, że jest to konsekwencją stabilizacji (poprawy) w zakresie choroby podstawowej.

Według bieżących rekomendacji klinicznych (SHARE 2015, ACR 2015) opartych na przeglądzie systematycznym badań oraz konsensusie eksperckim, terapia anty IL-1 jest podstawowym sposobem postępowania, rekomendowanym w leczeniu TRAPS. Spośród leków o działaniu anty IL-1 najbardziej przekonujące dowody na skuteczność kliniczną są dostępne dla anakinry. Wskazano także, iż efekt leków anty-TNF jest słabszy niż anty-IL-1, a dodatkowo może zmniejszać się podczas przewlekłego leczenia. Według rekomendacji klinicznych

dotyczących FMF (EULAR 2016, Terreri 2016, Bonilla 2015, Hentgen 2013) leki z grupy blokerów IL-1 powinny być rozważane jako leki drugiego rzutu u pacjentów, u których obserwuje się nietolerancję lub oporność na leczenie kolchicyną. Spośród leków anty IL-1 nie wskazuje się z reguły środka preferowanego, jednakże sugeruje się rozpoczęcie terapii od krótkodziałającej anakinry. Rekomendacje podkreślają ograniczoną jakość dowodów dotyczących skuteczności środków anty IL-1 w tym wskazaniu.

Ekspert kliniczny poproszony o opinię w przedmiotowej sprawie wskazuje na zasadność stosowania anakinry w omawianych wskazaniach, podkreślając fakt, iż pozwala to na uniknięcie ciężkich odległych powikłań, w szczególności niewydolności nerek.

Zgodnie z rekomendacjami dotyczącymi leczenia zespołu Schnitzlera (Simon 2013) opartymi na niesystematycznym przeglądzie literatury oraz konsensusie eksperckim zaleca się stosowanie leczenia z zastosowaniem anakinry jako terapii pierwszoliniowej u pacjentów, u których obserwuje się znaczące pogorszenie jakości życia oraz podwyższenie wskaźników stanu zapalnego. Brak jest rekomendacji klinicznych odnoszących się bezpośrednio do leczenia amyloidozy wtórnej.

Finansowanie wnioskowanej technologii nie wiąże się z wysokimi obciążeniami dla płatnika publicznego, ponieważ populacja docelowa jest niewielka. W latach 2015-2016 wydano łącznie 20 zgód na import docelowy leku dla pacjentów z TRAPS, natomiast według dostępnych danych w Polsce nie występują aktualnie osoby z zespołem Schnitzlera i FMF.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia, zawarte w piśmie PLA.4604.63.2017.PB z dnia 02.02.2017 r., dotyczyło wydania opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją Kineret (Anakinra), roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/0,67 ml, 28 amp.-strz., kod EAN: 7350031440300, stosowanego w ramach programu lekowego B.86 „Leczenie wrodzonych zespołów autozapalnych” przy danych klinicznych w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasiński

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.).

Wykorzystane źródła danych:

1. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, raport nr BOR.434.5.2017, „Anakinra w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych” z dnia 16.02.2017 r.